

Opponensi vélemény

Dr. Hegyi Péter

„A pankreász vezetéksejtek élettani és kórélettani jelentősége”

MTA doktori értekezésről.

Az akut és az idült hasnyálmirigy-gyulladás nehezen kezelhető, és jelentős népegészségügyi problémát jelentő megbetegedések – nem elhanyagolható mortalitással, életminőség-romlással, munkaképesség-csökkenéssel, egészségügyi ráfordítással.

Hegyi Péter dr. MTA doktori értekezésben összefoglalt kutatásai a hasnyálmirigyvezeték-sejtek élettani és kórtani jellegzetességeivel, celluláris mechanizmusaival foglalkozik – azzal a feltételezéssel, hogy a mechanizmusok jobb megismerése új terápiás lehetőségekhez vezethet. Erre pedig – tekintetve, hogy a hasnyálmirigy-gyulladás kezelésében nem rendelkezünk érdemi oki terápiával – nagy szükség volna. A témaválasztás tehát egyértelműen aktuális, indokolt.

Az értekezés a pankreász vezetéksejtek élettana és kórélettana szempontjából meghatározó, nemzetközi szintű kutatómunka eredményeit foglalja össze. A Jelölt kérdésfelvetései aktuálisak, az alkalmazott módszerek korszerűek, a doktori munka számos új megállapítást tartalmaz.

Részletes értékelés

Az értekezés az összefoglalással, a 191 irodalmi hivatkozással (9. fejezet), és a köszönetnyilvánítással (10. fejezet) összesen 166 oldalon, 50 ábrával, és 3 táblázattal foglalja össze a jelölt munkáját.

Az 1. fejezet az összefoglalás (absztrakt) mellett felsorolja Jelölt témakörbe tartozó, az értekezés alapját képező 8 *in extenso* közleményét, valamint a PhD fokozat után megjelent további 33 közleményét, és scientometriai adatait. Utóbbiban imponáló a 147-es impakt faktor, és a 483 független idézettség.

A 2. fejezet bevezetést, irodalmi áttekintést tartalmaz. Az opponens egyetlen megjegyzése a fejezettel kapcsolatban, hogy a pankreatitiszek etiológiai tényezőinek tárgyalásakor megemlíthető lett volna az autoimmun pankreatitisz.

A 3. fejezetben sorolja fel célkitűzéseit, majd a 4.-6. fejezetben mutatja be kutatásainak módszereit azok eredményeit, a belőlük levonható következtetéseket és új megállapításokat.

A 7. fejezet diszkussziót, kitekintést tartalmaz, elhelyezve jelölt eredményeit a kérdéskörben mások által feltárt ismeretek között.

Szokatlan, de semmiképpen nem hátrány, hogy a doktori értekezés végén, a 8. fejezetben a Jelölt a már zajló, és a továbbiakban tervezett kutatásáról ad tájékoztatást.

Formai megjegyzések

Dicsérhető a kivitelezés és szerkesztés, az ábrák áttekinthetősége.

Kifogásolható ugyanakkor, hogy a 33. oldalon jelölt nem saját ábráját mutatja be az izolált pankreász duktuszokról – ráadásul a kép tulajdonosának hozzájárulását sem említi.

A bíráló munkáját némiképp nehezítette a sok rövidítés, melyek közül egy-egy kifejtése a szövegbeli első megjelenéskor elmaradt (pl. 111. oldal PFU). Néhány rövidítés ugyanakkor kimaradt a rövidítések listájából (pl. CCCP). A rövidítéslistában esetleg érdemes lett volna a betűszó alapját képező angol elnevezést is feltüntetni (így kiderülne pl., hogy miért CA a szénsavanhidráz rövidítése).

A bírálókat feltehetően segítené, ha elektronikus formában, indexelt rövidítésekkel (is) megkaphatnák az értekezéseket – jelenleg ezt az MTA nem írja elő.

Az apróbb észrevételek mellett a munka formailag dicsérhető, és megfelel az MTA doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeknek.

Tartalmi észrevételek

A jelölt világviszonylatban is kiemelkedő, és elismert kutatásokról számol be, melyeknek eredményeit kivétel nélkül előkelően rangsorolt, magas impakt faktorú, lektorált közleményekben közölték. Így sem a munka módszertanával, sem eredményeivel, sem következtetéseivel kapcsolatban nem vethető fel érdemi kifogás – különösen nem az experimentális pankreatológiában kevésbé jártas bíráló részéről.

Élmény volt látni és olvasni a munka következetességét, logikai rendszerét. A jelölt egy megfelelő kísérleti modell bevezetését, és annak tökéletesítését követően széles körben vizsgálta a hasnyálmirigy vezetéksíjak fiziológiáját és viselkedésüket különböző experimentális körülmények között. Ezek megismerése fontos lehet a pankreatitisz patomechanizmusának megismerésében, és potenciálisan kezelésében.

Kérdések/felvetések

1) Jelölt nagy gondot fordított a kis eltérések regisztrálását lehetővé tévő kalibráció módszertanának kidolgozására. Ezzel kapcsolatban a bíráló kérdése: Vajon az izolált, 24 órán át inkubált, majd az egyes kísérletekben különböző időtartamban luminálisan vagy bazolaterálisan átáramoltatott duktális epitheliális sejtek „elhasználódásával”, az arteficiális körülmények miatti funkcióvesztéssel nem kell-e számolni az eredmények értékelésekor? Elegendő korrekciót jelenthet-e e vonatkozásban is az a kalibráció – mely elsősorban a fluorochromok emissziójának intenzitás-csökkenését kívánta korrigálni. Ellenőrizték-e a duktális sejtek vitalitását az egyes vizsgálatok befejezésekor?

2) A jelölt bemutatja a duktális sejtek bikarbonát szekréciójának mechanizmusait, és a substance P szekréció-gátló hatását. A luminális és bazolaterális membránokon zajló folyamatok elkülönítésekor és értékelésekor fontos lehet az epithelsejtek közötti adhéziók, a junkciók intaktsága. Vizsgálták-e ezt?

3) Az epesavak biliaris pankreatitiszben játszott szerepét a nem-konjugált chenodeoxycholsav vonatkozásában indirekt módon Jelölt vizsgálatai is megerősíteni látszanak. A patomechanizmust figyelembe véve a kiinduló károsító hatás a vezetéksejtek luminális membránját érheti, a bazolaterális membrán felől jelentkező változások pankreatitiszben csak masszív destrukció esetén várhatók. Vajon biliaris pankreatitisz kialakulásakor a luminális oldali kémia hatások, vagy a nyomásfokozódás, és mechanikus hatás játszik fontosabb szerepet a duktusok destrukciójában és az acináris károsodás kialakulásában? Utóbbi esetben a „protektív” bikarbonát szekréció nem is biztos, hogy előnyös.

4) Melyik általa vizsgált vezetéksejt-folyamaton keresztül lát jelölt lehetőséget az akut pankreatitisz hatékonyabb kezelésére a közeljövőben?

Az opponens új megállapításként fogadja el az alábbiakat

1) Jelölt korszerű, a korábbinál pontosabb metodikát alakított ki a pankreász vezetéksejtek bikarbonát szekréciójának pontos meghatározásához.

2) Elsőként lokalizálta tengerimalac pankreászban az epithelsejtekhez közel eső periduktális idegekben a substance P (SP) neurotranszmittert.

3) Kimutatta, hogy a SP gátolja a pankreász vezetéksejtek duktális bikarbonát szekrecióját, és ezt a gátló hatást neurokinin receptorokon hatva, proteinkináz C (PKC) aktiváción keresztül fejti ki.

4) Bizonyította, hogy a SP-nek nincs hatása a bazolaterálisan elhelyezkedő $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ kotranszporterre, és a Na^+/H^+ cserélő transzporterre, de direkt úton gátolja a luminálisan elhelyezkedő DIDS-érzékeny anioncserélő transzportert.

5) Kimutatta, hogy a luminálisan vagy bazolaterálisan alkalmazott nagy dózisú, nem-konjugált chenodeoxycholsav (CDC) gátoja a pankreász vezetéksejtek bikarbonát szekrécióját, és IP_3 függő módon intracelluláris Ca^{2+} emelkedést hoz létre – egyúttal csökkenti az intracelluláris ATP koncentrációt, mert gátolja mind az oxidatív, mind pedig a glikolízisből származó ATP szintézist.

6) Kimutatta, hogy a nagydózisú CDC mitokondrium-károsító hatású.

- 7) Bizonyította, hogy a nagydózisú konjugált gliko-chenodeoxycholsavnak (GCDC) nincs hatása a bikarbonát szekrécióra, és nem toxikus a mitokondriumokra.
- 8) Megállapította, hogy a nem virulens herpesz vírusok bejutnak a pankreász duktuszok sejtjeibe, de nem befolyásolják a bikarbonát szekréciót, viszont a virulens herpesz vírusok stimulálják a pankreász vezetékes sejtek bikarbonát szekrécióját.

Összefoglaló vélemény

Hegyí Péter dr. vizsgálatai számos új felismeréssel gazdagították ismereteinket a pankreász vezetékes sejtek élettanáról és patofiziológiájáról, új eredményei jelentősen gyarapították a tudományterületet. A magas szintű, új módszertant és megállapításokat tartalmazó tudományos munka az opponens véleménye szerint kimeríti az MTA doktori fokozat odaítélésének kritériumait.

Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktora cím odaítélését.

Kaposvár, 2011. Március 11.

Prof. Dr. Hunyady Béla
egyetemi tanár
az MTA doktora